



令和3年11月26日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

夜間の気管支喘息症状悪化へのメラトニンの関与を解明 夜間喘息症状を改善する治療法の開発に期待

【発表のポイント】

- ・夜間に気管支喘息の症状が悪化するメカニズムはよくわかっておらず、既存の治療薬も効きにくいと考えられている。
- ・気管平滑筋では、夜間に血中濃度が増加する概日リズム形成ホルモン「メラトニン」の受容体である MT_2 受容体が発現しており、それによって気管平滑筋の収縮が促進されていることを確認した。
- ・夜間の気管支喘息症状を改善する新たな治療法の開発につながることを期待される。

【概要】

喘息患者はしばしば夜間に喘息症状が悪化しますが、そのメカニズムは十分に解明されていません。

東北大学大学院歯学研究科歯科口腔麻酔学分野の水田健太郎教授、佐々木晴香同大学院博士課程学生、米国コロンビア大学医学部麻酔科学講座の Charles W. Emala 教授らの研究グループは、夜間に血中濃度が最大となる概日リズム形成ホルモンである「メラトニン」に注目し、気管支喘息症状との関連を調べました。その結果、メラトニンが、気管平滑筋に存在するメラトニン受容体 MT_2 に作用して気管平滑筋の収縮を増強させること、また喘息治療の第一選択薬であるアドレナリン β_2 刺激薬の気管支拡張作用を弱めることを明らかにしました。本研究成果は、メラトニンが気管支喘息症状の増悪に関与することを示唆するものです。

本研究成果は、2021年11月16日に米国生理学会が発行する「American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology」電子版に掲載されました。

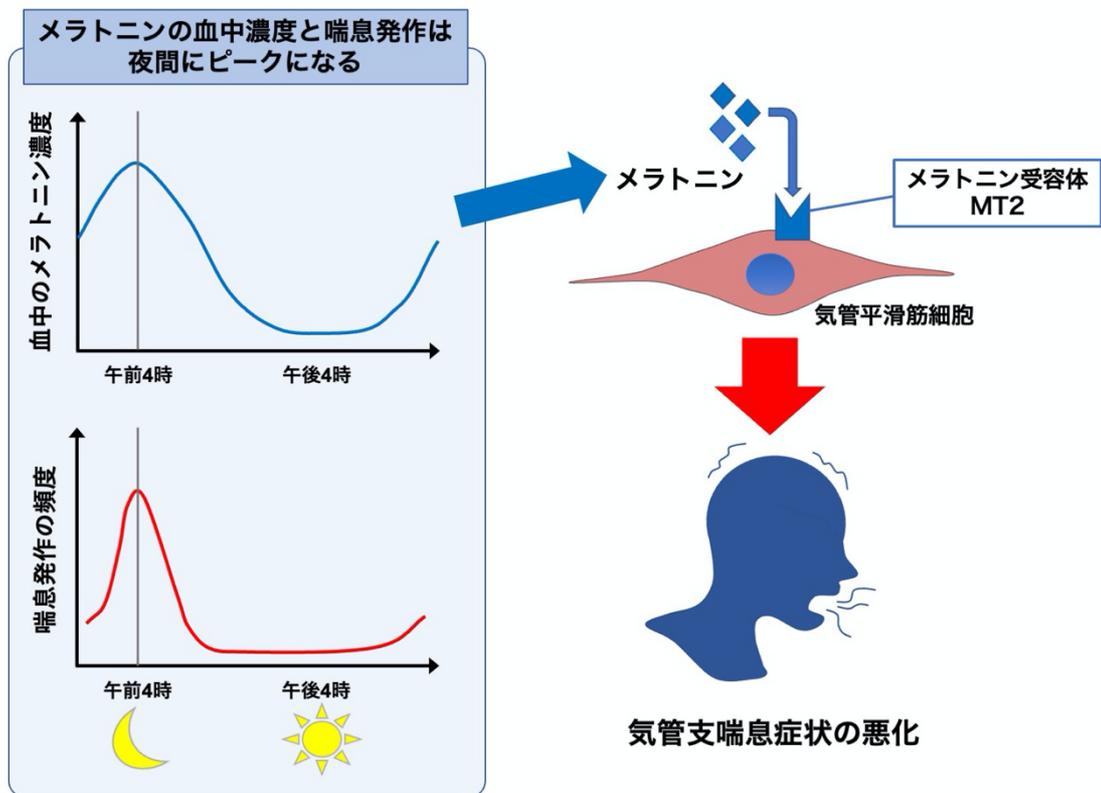


図 メラトニンが気管支喘息症状を悪化させるしくみ

メラトニンは夜間に血中濃度が最大となる概日リズム形成ホルモンである。メラトニンを気管平滑筋に投与すると、メラトニン受容体 MT_2 を介して気管平滑筋の収縮を増強させるだけでなく、アドレナリン $\beta 2$ 刺激薬の気管支拡張作用も弱める。

【詳細な説明】

○研究背景

気管支喘息の患者は、しばしば夜間に症状の増悪を認めます。しかし、その発症メカニズムは十分解明されておらず、既存の喘息治療薬も効きにくいと考えられています。

概日リズム形成を担うホルモンであるメラトニンの血中濃度は午前 4 時頃に最大となりますが、これは気管支喘息発作が頻発する時間帯と一致しています。メラトニン受容体は MT_1 と MT_2 の 2 種類のサブタイプに分類され、それぞれ全身の様々な部位に発現していることが報告されています。しかしこれまで、メラトニン受容体の気管平滑筋での発現は明らかにされていませんでした。そこで本研究では、メラトニン受容体に注目し、メラトニンが気管支喘息症状の主症状の1つである気管支狭窄作用に関連しているかを調べました。

○成果の内容

気管平滑筋細胞にメラトニン受容体 MT_2 が発現していることが明らかになりました。また、メラトニン、あるいは不眠症の治療薬として臨床応用されているメラトニン受容体アゴニストのラメルテオンを気管平滑筋細胞に投与すると、メラトニン受容体 MT_2 を介して cAMP 産生作用が抑制されること、またアセチルコリンにより生じる細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇作用を増強させることが明らかになりました。

さらに、メラトニンを気管に投与すると、アセチルコリンにより生じる気管収縮作用が増強されること、また気管支喘息治療の第一選択薬であるアドレナリン β_2 受容体作動薬による気管平滑筋弛緩作用を減弱させることが明らかになりました。

○今後の展望

本研究により、メラトニンが気管支喘息症状の増悪や治療抵抗性に関与することが示唆されました。本研究成果は、夜間の気管支喘息症状を改善する新たな治療法の開発につながることを期待されます。

【論文情報】

Title: Melatonin MT_2 receptor is expressed and potentiates contraction in human airway smooth muscle

Authors: Haruka Sasaki, Yi Zhang, Charles W. Emala, Kentaro Mizuta

Journal: American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology

DOI: 10.1152/ajplung.00273.2021

URL: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00273.2021>

謝辞

本研究は、日本学術振興会 特別研究員奨励費（20J20813）、National Institutes of Health (NIH) Grants (GM065281 and HL122340)の助成を受けて行われました。

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

歯科口腔麻酔学分野

教授 水田 健太郎 (みずた けんたろう)

電話: 022-717-8401

E-mail: kentaro.mizuta.e6@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科広報室

電話: 022-717-8260

E-mail: den-koho@grp.tohoku.ac.jp